Aus der Medizinischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Untersuchungen zur Stellung der Porphyria cutanea tarda im Rahmen der Leberkrankheiten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Wolfgang Arnold
aus Benneckenstein/Harz

1964

1964 # 145

Dekan: Professor Dr. Wolf-Dieter Keidel
Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 28. September 1964

Sonderdruck

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: Walter Trummert, München — unter ständiger Mitarbeit von Otto Fenner, Hamburg
Verlag: J. F. Lehmann, München — Anzeigenverwaltung: Karl Demeter, Gräfelfing vor München

105. Jahrgang 1963 **Nr. 17 (Seite 912—919)**

Aus der Medizinischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Untersuchungen zur Stellung der Porphyria cutanea tarda im Rahmen der Leberkrankheiten

von H. WÜST, W. ARNOLD und N. HENNING

Zusammenfassung: Nach einer Übersicht der Formen von Porphyrinstoffwechselstörungen werden die Untersuchungsergebnisse an 17 Kranken mit Porphyria cutanea tarda mitgeteilt. — Auf die Häufigkeit allgemeiner klinischer und Hautsymptome wird unter Auswertung kasuistischer Mitteilungen eingegangen. — Zur Untersuchung der Leberfunktion wurden Labilitätsteste, Bromsulfaleinprobe, Bilirubinbestimmung und das Verhalten der Serumtransaminasen herangezogen. Die Laborbefunde waren nur in einem Teil der Fälle pathologisch. — Alle 10 leberbioptisch kontrollierten Fälle hatten dagegen einen pathologischen Befund. Es fanden sich Siderose, Leberzellverfettung, Fibrose, Zirrhose, Sternzellaktivierung und relativ selten entzündliche Zellinfiltrationen. Zellnekrosen haben wir bei unseren Kranken nicht beobachtet. Leberporphyrin war immer nachzuweisen.

In der Diskussion wird der Versuch unternommen, die Leberbefunde pathogenetisch zu deuten und dabei der Siderose der Leberzellen besondere Bedeutung beigemessen. — Die Bedeutung einer metabolischen Hypoxie und des chronischen Alkoholabusus für die Entstehung der Leberverfettung werden erörtert.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK LEIDEN

Allen Porphyrinstoffwechselstörungen ist die Ausscheidung rot fluoreszierender Porphyrine oder deren Vorstufen im Harn gemeinsam. Nach der Art der ausgeschiedenen Porphyrine und den klinischen Symptomen haben sich verschiedene Krankheitsformen unterscheiden lassen (siehe Tab. 1).

Kranke mit *Porphyrien* scheiden Uro- und Koproporphyrin aus, solche mit *Porphyrinurien* nur Koproporphyrin. Bei der akuten Porphyrie kommt außerdem Porphobilinogen im Harn vor, das sowohl bei der sog. kongenitalen Porphyrie als auch bei der Porphyria cutanea tarda fehlt.

Inzwischen sind durch biochemische (1, 2, 7, 8, 29, 49, 50, 58) und klinische (3—7, 10, 11, 17, 20, 26, 27, 33, 34, 36—45, 48, 53, 59 64—67, 74—79) Untersuchungen sowie Isotopenstudien (30, 52, 68—72) die Krankheitsbilder näher abgegrenzt worden. Es konnte der Nachweis erbracht werden, daß das Wesen der Krankheit in einer **Störung der Häminsynthese** besteht. Hämine kommen außer im roten Blutfarbstoff als Koenzyme der Katalasen und Peroxydasen sowie in den Zytochromen ubiquitär vor (47).

Auf *Leberschäden*

bei der Porphyria cutanea tarda wurde bereits 1935 von *Franke u. Fikentscher* (23) und später von *Vanotti* (80) und *Urbach* (78) hingewiesen. Seither ist immer wieder über Leberfunktionsstörungen berichtet worden (13, 15, 19, 38, 63).

Mitteilungen über histologische, bioptische und autoptische Befunde sind dagegen seltener. 1960

Tabelle 1

	Porphyrinurien	Porphyrien		
		Erythropoetische Form	Hepatische Formen	
		Kongenitale Porphyrie	Akute, intermittierende Porphyrie	Porphyria cutanea tarda
Alter	kein bevorzugtes Alter	1—20 Jahre	20—40 Jahre	40—70 Jahre
Harnausscheidung	Koproporphyrin vorwiegend III	Koproporphyrin Uroporphyrin I u. III vorwiegend I	Koproporphyrin Uroporphyrin I u. III Porphobilinogen	Koproporphyrin Uroporphyrin I u. III
Betroffenes Organ (System)		Knochenmark (Erythroblasten)	Leber	Leber
Vermutliche Ursachen	Pb-, Hg-, Se-Vergiftungen, Leberkrankheiten, Karzinome u. a. Krankheiten	kongenital	anlagebedingt und exogene Schädlichkeiten, Schlafmittel etc.	anlagebedingt und exogene Schädlichkeiten, Alkohol
Klinische Symptome	abhängig von der jeweiligen Ursache	Anämie	Darmkoliken, Obstipation, Muskelstörungen, Lähmungen, Psychosen	allgemeine Schwäche, vergrößerte (derbe) Leber
Hauterscheinungen	keine	Blasenbildung, extreme Lichtempfindlichkeit, Mutilationen	keine	Blasenbildung, Pigmentierung, leichte Traumatisierbarkeit u. a.

berichteten *Brugsch, Brandt u. Münch* (15) und 1961 *Creutzfeld* (19) und *Wüst* (87) darüber. Die Untersuchungen ergaben kein histologisch einheitliches Bild. Es wurden Leberverfettung, Fibrose, Siderose, zelluläre Infiltrationen und Zirrhose beschrieben.

Eigene Beobachtungen

Wir beobachteten in den letzten zwei Jahren in der Medizinischen Klinik 17 Kranke mit Porphyria cutanea tarda, von denen 10 leberbioptisch untersucht worden sind. An Hand der erhobenen Befunde und einer Auswertung kasuistischer Mitteilungen soll zur Frage der Leberveränderungen bei diesen Pat. und den Beziehungen zu anderen Leberkrankheiten, wie Hepatitis, Zirrhose und Hämochromatose, Stellung genommen werden.

Methodik*):

Vorprobe auf Harnporphyrine (modifiziert nach *Brugsch*).

Prinzip: Adsorption der Harnporphyrine an Bleiacetat in essigsaurer Lösung, Elution mit Salzsäure und qualitativer Nachweis durch UV-Fluoreszenz.

Quantitative Bestimmung der Harnporphyrine (modifiziert nach *Ippen*).

Prinzip: Abtrennung des Koproporphyrins mit Äther aus essigsaurem Harn. Adsorption der im Harn verbliebenen Uroporphyrine (I und III) an Bleiacetat. Elution beider Porphyrinfraktionen mit Salzsäure und quantitative spektral-photometrische Messung.

Leberbiopsie

Die Leberbiopsien wurden durch Blindpunktion mit der Menghini-Nadel oder gezielt während der Laparoskopie mit der Roholm-Iversen-Nadel gewonnen.

Die Bestimmung der *Takata-Reaktion* erfolgte in der Modifikation nach *Mancke u. Sommer*, die des Thymoltrübungstestes nach *Mac Lagan* (35).

Serumfermentbestimmungen sind im optischen Test nach *Warburg* vorgenommen worden.

*) Einzelheiten: Dissertation W. Arnold, Erlangen 1963.

Das *Serumeisen* wurde kolorimetrisch bestimmt (35).

Ergebnisse

Allgemeine klinische und Hautsymptomatologie der Porphyria cutanea tarda

Die Porphyria cutanea tarda ist eine Krankheit des fortgeschrittenen Erwachsenenalters (Spätporphyrie). Sie soll in den letzten Jahrzehnten häufiger geworden sein. Es erkranken überwiegend Männer jenseits des 40. Lebensjahres.

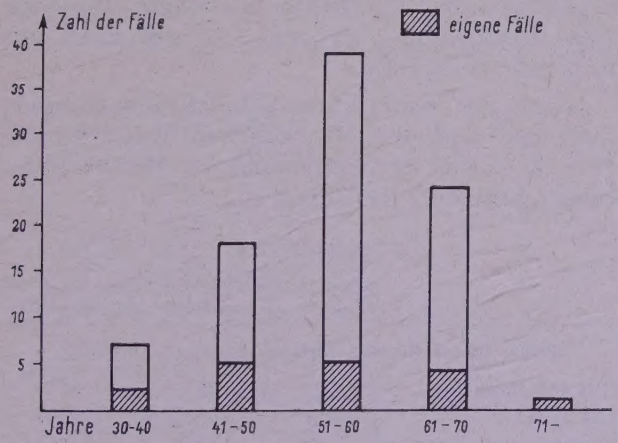

Abb. 1: Altersverteilung von Kranken mit Porphyria cutanea tarda (72 Literaturangaben, 17 eigene Patienten).

Regelmäßig klagen die Kranken über *Müdigkeit* und *Leistungsabfall.* Häufig sind sie aus verschiedenen Gründen vorzeitig invalidisiert, ohne daß eine Leberkrankheit erkannt worden ist. Das Auftreten von *Ikterus* der Haut oder Skleralikterus ist in Einzelfällen beschrieben. Bei den eigenen Kranken haben wir Hautikterus nicht gesehen und nur in der Hälfte der Fälle subikterische Skleren beobachtet.

Zeichen der portalen Stauung (*Aszites* und *Beinödeme*) können auftreten und deuten auf ein be-

reits fortgeschrittenes Stadium mit zirrhotischem Umbau hin. Fünf eigene Pat. hatten Aszites, davon zwei zusätzlich Beinödeme. Literaturangaben über Aszites und Ödeme sowie andere portale Stauungszeichen sind relativ selten, besonders Angaben über *Ösophagusvarizen* und -blutungen.

Ein recht verläßliches Zeichen ist die schon frühzeitig konsistenzvermehrte und *vergrößerte Leber.* Sie ließ sich bei 12 unserer 17 Fälle nachweisen. Relativ selten werden Beschwerden angegeben, die auf eine Leberkrankheit hindeuten, wie Druck unter dem re. Rippenbogen, Fett- oder Alkoholunverträglichkeit und Völlegefühl im Magen. Bestehen diese Beschwerden, so handelt es sich meist um fortgeschrittene Fälle.

Wegen der relativ uncharakteristischen Symptomatologie und der oft normalen Laborbefunde (Tab. 2) kommt der Erkennung der Hautveränderungen besondere Bedeutung zu.

Tabelle 2

	Verwertbare Fälle	Pathol. Ausfall	Ohne deutlich pathol. Ausfall
(nach kasuistischen Mitteilungen — 72 Fälle)			
Takata-Reaktion	42	45%	55%
Cd-Test	23	75%	25%
Galaktose-Belastung	18	55%	45%
Bromsulfalein	16	81%	19%

Fast alle Pat. sind bevorzugt im Bereich der belichteten Körperstellen diffus, seltener fleckförmig, braun pigmentiert. Die *Pigmentation* tritt am deutlichsten in den sonnenreichen Monaten auf, verschwindet aber auch im Winter nicht ganz. Unter Alkoholentzug und bei Besserung kann die pigmentierte Haut aufhellen.

Klassisches und häufiges Symptom ist das Auftreten einzelstehender fester *Blasen* an Handrükken, Unterarmen, im Gesicht, im Hals- und Nakkenbereich.

Die Haut der meisten Kranken zeigt eine leichte *Verletzlichkeit*, unabhängig davon, ob gleichzeitig Blasen bestehen oder nicht. Geringfügige Stöße genügen, um kleine Epithelläsionen zu erzeugen. Diese neigen dazu, narbig abzuheilen. Mit den Narben entwickeln sich, allerdings seltener, kleine weißliche *Milien*, wie sie auch bei narbig abheilenden Verbrennungswunden u. a. beobachtet werden.

Auffallend häufig bestehen sklerodermiforme, pseudovitiliginöse Hautverdickungen, sog. *Sklerodermie*, ähnlich den Veränderungen der Alters- und bes. der Landmannshaut. Bevorzugt prägt sich dieses Skleroderm am Nacken als sog. *Cutis rhomboidalis nuchae* mit rhombisch angeordneten, tiefen

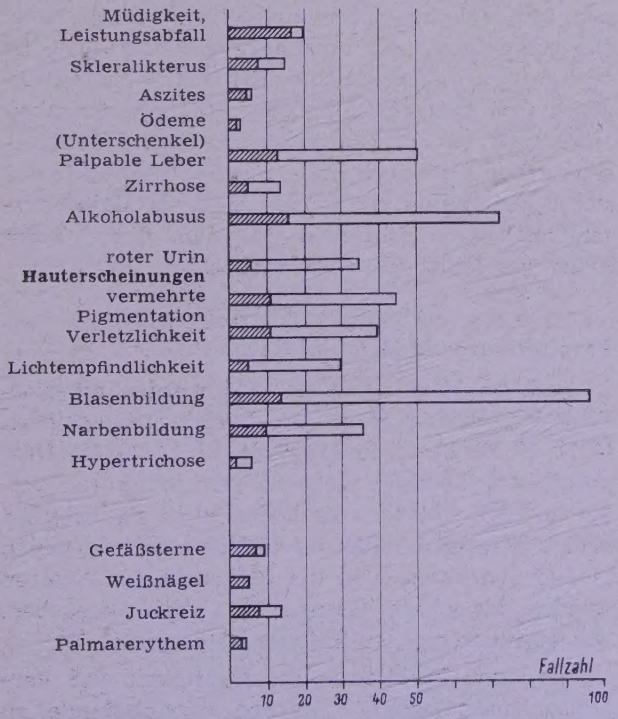

Abb. 2: Häufigkeit der Symptome bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda (Auswertung von 100 Fällen, davon 17 eigene Kranke ▨).

Furchen aus, die weißliche, erhabene Hautareale einschließen. Die gleichen Hauterscheinungen finden sich periokulär, bes. im Gebiet der Augenbrauen und der Jochbögen. Aus den dunkel pigmentierten Gesichtern treten sie brillenartig auffallend hervor und geben den Kranken einen charakteristischen Ausdruck.

Immer wieder erwähnt, aber seltener, ist die *lokalisierte Hypertrichose*, die wir bei drei eigenen Fällen beobachtet haben. Der vermehrte Haarwuchs tritt periokulär, an Wangen und Stirn sowie an den Unterschenkeln auf und wird verständlicherweise von Frauen eher bemerkt.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß keines der Hautsymptome für die Porphyria cutanea tarda als spezifisch angesehen werden kann. Die Ausprägung der einzelnen Veränderungen ist von Fall zu Fall wechselnd. Als relativ charakteristisch sind Blasenbildung oder Hautverletzlichkeit zusammen mit Pigmentation anzusehen, andererseits gehen aber auch Fälle von Spätporphyrie nur mit Pigmentation einher und sind als Melanodermieporphyrie beschrieben (13). Von dieser Form haben wir selbst drei Fälle beobachtet.

Laboratoriumsbefunde

Porphyrinausscheidung im Harn

Auch im Harn des Gesunden werden ätherlösliche Porphyrine (Koproporphyrin) ausgeschieden (4, 12, 23, 24, 42, 44, 46, 48, 57, 65, 76, 77, 79, 82). Uroporphyrine kommen dagegen nur in Spuren vor, die mit den üblichen Methoden nicht nachweisbar sind. Die Angaben über die täglich ausgeschiedenen Mengen variieren. Von der Mehrzahl der Autoren werden als obere Grenze 100 γ/die angegeben, was auch den eigenen Befunden entspricht.

Um einen Einblick in die Häufigkeit und Verteilung pathologischer Harnporphyrinbefunde zu erhalten, wurde mit Hilfe der beschriebenen Vorprobe der Urin von 1000 Kranken der Klinik quali-

tativ auf Rotfluoreszenz untersucht. Positive Befunde hatten außer Porphyrikern drei Prozent der Pat. Wir fanden pathologisch erhöhte Ausscheidungswerte bei chronischen Bleivergiftungen, bei verschiedenen Leberkrankheiten, bei Herzinsuffizienz mit Leberstauung und einigen Karzinomkranken (Abb. 3).

Die täglich im Harn ausgeschiedenen Gesamtporphyrinmengen bewegten sich bei akuter Hepatitis, chron. Hepatitis, Stauungsleber und Zirrhose in einem Bereich bis zu max. 600 γ/die. Lediglich bei Kranken mit dekompensierten Zirrhosen fanden sich zwischen ein und zwei mg/die Gesamtporphyrine. Demgegenüber scheiden Pat. mit Porphyria cutanea tarda und akuter Porphyrie in der Regel über 1 mg/die aus. Die größte Ausscheidung fanden wir bei einer Pat. mit akuter Porphyrie (21,5 mg/die). Hohe Werte sind außerdem bei chron. Bleivergiftungen gefunden worden, bei denen die Koproporphyrinurie ein wichtiges diagnostisches Symptom ist.

Vergleicht man getrennt Kopro- und Uroporphyrinausscheidung, so wird der Unterschied zwischen Porphyrien und Porphyrinurien noch deutlicher. Nennenswerte Uroporphyrinmengen fanden wir nur bei Porphyrikern, während die übrigen Leberkranken Koproporphyrin ausscheiden. Für die Porphyrien ist kennzeichnend, daß der Uroporphyringehalt des Harns, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die Koproporphyrinmenge übertrifft. Eine Abhängigkeit der Harnporphyrinmengen vom histologischen Leberbefund ließ sich nicht erkennen, auf eine Darstellung wurde daher verzichtet.

Leberfunktionsproben

Die Leberfunktionsproben waren nur bei einem Teil der beobachteten Kranken pathologisch*).

In etwa der Hälfte der Fälle lag eine negative *Takata-Reaktion* vor (Normgrenze 80 mg%), was

*) Einzelwerte siehe Dissertation W. *Arnold*, Erlangen, 1963.

auch den Auswertungen kasuistischer Literaturangaben entspricht (Tab. 2). Negative Takata-Reaktionen fanden sich nicht nur bei Vorliegen von Leberverfettung, Fibrose oder Siderose, sondern auch bei laparoskopisch oder histologisch gesicherten Zirrhosen.

Ein sicher pathologischer *Thymoltrübungstest*

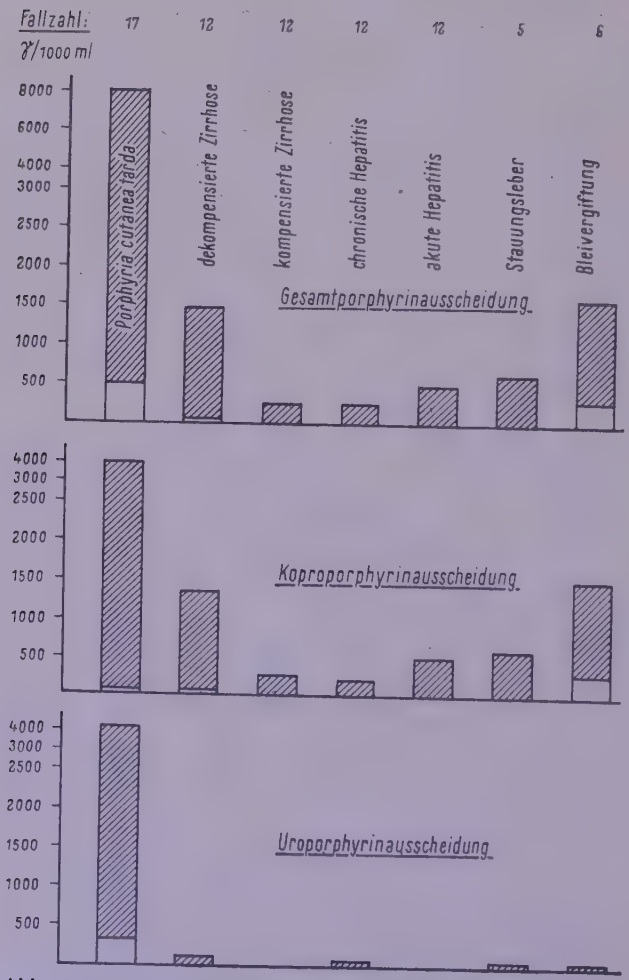

Abb. 3: Harnporphyrinausscheidung bei Pat. mit Porphyria cutanea tarda, Leberkrankheiten und Bleivergiftung.

(>12 Trübungseinheiten) bestand bei 12 von 16 Kranken. Die Probe ist jedoch sehr empfindlich, daher relativ unspezifisch und in ihrem Aussagewert eingeschränkt.

Als ein ziemlich verläßlicher Hinweis auf einen Leberschaden ist bei pathologischem Ausfall die *Bromsulfaleinprobe* anzusehen. Sie wurde bei 9 von 14 Kranken positiv gefunden, nach den Auswertungen der Literatur sogar in 81%. Der pathologische Ausfall der Bromsulfaleinprobe kann einziger Laboratoriumshinweis auf eine Leberkrankheit sein. Wir fanden stark erhöhte Werte auch bei normaler Takata-Reaktion.

Untersuchungen über das Verhalten der *Serumfermente* bei Porphyria cutanea tarda liegen, von wenigen Mitteilungen in Einzelkasuistiken abgesehen, unseres Wissens noch nicht vor. Hohe Transaminasewerte haben wir nicht nachweisen können. Die Aktivität war entweder normal oder nur geringfügig (bis zum doppelten Normwert) erhöht.

Von den 13 auf *Serumeisen* untersuchten Fällen zeigten 3 normale und 10 erhöhte Werte bis zu max. 290 γ%. Eisenmangel (<80 γ%) haben wir nicht beobachtet. Zu ähnlichen Ergebnissen kam *Ippen* (41). Er konnte außerdem bei der statistischen Auswertung von 58 Einzelangaben über den Serumeisengehalt 2 Kollektive mit Mittelwerten von 130 γ% und 230 γ% voneinander abgrenzen. Welche Ursachen dem zugrunde liegen, ist unbekannt.

Histologische Veränderungen der Leber

Von 17 beobachteten Pat. mit Porphyria cutanea tarda hatten 5 eine Leberzirrhose, die in einem Fall histologisch, in 3 anderen laparoskopisch und in einem weiteren Fall nach den klinischen Befunden diagnostiziert wurden.

Bei 10 der 17 Kranken wurde die Leber bioptisch untersucht. In allen Fällen fanden sich pathologische, jedoch histologisch uneinheitliche Befunde.

Aus Tab. 3 sind die gewonnenen Ergebnisse,

Tabelle 3

Häufigkeit histologischer Einzelbefunde bei 10 Kranken mit Porphyria cutanea tarda.

Histologischer Befund	Zahl posit. Befunde	Histologischer Befund	Zahl posit. Befunde
Fluoreszenz	10	Rundzellen	2
Fibrose	7	Leukozyten	2
Fe-Ablagerung	5*)	verbreiterte	
Pigment	6	periport. Felder	7
Leberverfettung	8	Pseudolobuli	2
Sternzellen		Zellnekrosen	0
vermehrt	8		
Mesenchym-			
aktivierung	4		

*) 9 Fälle, bei einem Teil nur Berlinerblaureaktion (siehe Text).

aufgegliedert nach den histologischen Einzelkriterien, ersichtlich.

Übereinstimmend war in den Punktaten eine deutliche Rotfluoreszenz im UV-Licht vorhanden, die bei anderen Leberkrankheiten fehlt, auch in Fällen mit vermehrter Koproporphyrinausscheidung (Porphyrinurie). Die Leberzylinder fluoreszierten nicht homogen. Man konnte schon makroskopisch in fluoreszierende und fluoreszenzfreie Areale differenzieren.

Wenn auch grundsätzlich histologische Zeichen akuter Entzündung der Leber beobachtet werden konnten, so fällt doch auf, daß diese in unserem Material nur relativ selten nachzuweisen sind. *Leukozytäre Infiltrate* haben wir nur in 2 Fällen gesehen und Leberzellnekrosen auch während hoher Porphyrinausscheidung im Harn nicht beobachtet. Die periportalen Felder waren auch bei den Kranken mit bereits ausgeprägter Zirrhose oft zellarm. Frühzeitig und häufig bestanden Aktivierungen des Retikulums *(Sternzellaktivierung)* und Fibrose in den Glissonschen Feldern. Letztere war bei 7 der 10 Fälle nachweisbar. Zusammen mit Fibrose

oder isoliert auftretend fand sich bei 5 Pat. eine großtropfige *Verfettung*, die mit ausgedehnten diffusen Fettvakuolen in 2 Fällen ganz im Vordergrund des histologischen Bildes stand.

Eine Eisenfärbung der Leberschnitte konnte bei 9 Pat. vorgenommen werden und war bei 5 positiv. Das Eisen ließ sich bei 4 Kranken als Berlinerblau (Fe^{+++}), in einem Fall aber nur als Turnbullsblau (Fe^{++}) darstellen. Da bei den ersten von uns untersuchten Pat. nur die Berlinerblaureaktion angewandt wurde, muß die Frage offenbleiben, ob in den negativen Fällen Eisen in zweiwertiger Form vorgelegen hat und dem Nachweis entgangen ist. Dieser Verdacht wird dadurch verstärkt, daß bei 2 der negativ befundenen Kranken hohe Serumeisenwerte bestanden haben. Das Eisen lag als feinkörniges Pigment oder in gröberen Granula im Zytoplasma der Leberepithelien und in den Kupfferschen Sternzellen vor. Es erscheint wichtig festzuhalten, daß die Ablagerungen in frühen Fällen im Leberläppchen am deutlichsten waren. Die Läppchenperipherie scheint bevorzugter Ablagerungsort zu sein.

Diskussion:

Die Ursachen der Porphyria cutanea tarda sind trotz fortschreitender Kenntnisse der Porphyrinbiosynthese unklar geblieben. Diabetes mellitus, Hepatitis, Lues, Arsen, Salvarsan und vor allem Alkoholabusus werden als auslösend angeschuldigt (13, 73). *Waldenström* (85) schließt aus den Beobachtungen familiär gehäuften Auftretens auf kongenitale Faktoren. Auch die Entstehung pathogener Stoffe in der Haut unter Lichteinfluß wird diskutiert (39).

Da Kranke mit Porphyria cutanea tarda kein Porphobilinogen, aber größere Mengen Uro- und Koproporphyrin ausscheiden, muß angenommen werden, daß die *Porphyrinbildung* bei der Umwandlung (Dekarboxylierung) von Uro- und Koproporphyrin *gestört* ist (13, 73). Die Störung be-

trifft die Porphyrinbildung in der Leber, nicht aber die des roten Blutfarbstoffes Häm. Beim Spätporphyriker ließ sich Porphyrin im Knochenmark nicht vermehrt nachweisen (86), und die Erythropoese verläuft bei den Kranken normal oder sogar überschießend (41).

In der Leber ist Porphyrin dagegen regelmäßig und frühzeitig angereichert. Es findet sich als Uroporphyrin in umschriebenen Arealen. Die wenigen vorliegenden Untersuchungen über die genauere Lokalisation lassen erkennen, daß es in den Zellen der Leberläppchen (5, 38, 53, 81), nach *Ventura* (81) in den Zellkernen vorliegt.

Wenn auch nach diesen Befunden an der grundsätzlichen Bedeutung der Leber bei der Entwicklung der Krankheit nicht mehr gezweifelt werden kann, so bleibt doch die Frage nach dem Zusammenhang des Stoffwechselschadens mit den wechselnden histologischen Befunden zu diskutieren.

Die Schwierigkeiten einer pathogenetischen Deutung betonen *Popper und Schaffner* (54) und lassen die Frage nach der Priorität der morphologischen Leberveränderungen oder der Stoffwechselschädigung offen.

Bugsch, Brandt u. Münch (15) stellen als charakteristisch das gleichzeitige Vorliegen von Fibrose und Zirrhose, Siderose und Verfettung der Leber heraus. Sie nehmen an, daß sich in der Leber infolge Zellhäminmangels und resultierender metabolischer Hypoxie Fibrose, Verfettung u. a. histologische Veränderungen entwickeln. Die eigenen Befunde stimmen im wesentlichen mit diesen Angaben überein.

Auffallend ist der Befund, daß in der Mehrzahl der Punktate *histologische Zeichen akut entzündlicher Veränderungen* wie Leukozyten- oder Rundzellinfiltrate oder Nekrosen vermißt wurden. Auch bei bereits bestehender Zirrhose haben wir auffallend wenig entzündliche Zellinfiltrate gesehen. Hieraus wird verständlich, daß die Serumtransami-

nase-Aktivität bei den Kranken nur selten erhöht ist (88). Für die untergeordnete Bedeutung akut oder chronisch ablaufender entzündlicher Veränderungen an der Leber bei der Entwicklung einer chronischen Porphyrie spricht auch das Fehlen nennenswerter Uroporphyrinausscheidungen während oder nach schwerer Hepatitis. Ebenso sind Angaben über Hepatitis in der Vorgeschichte von Porphyrikern nicht häufig. Es besteht keine Übereinstimmung der Altersverteilung beider Krankheiten.

Für die Annahme, daß die Porphyria cutanea tarda durch die weitverbreitete Virushepatitis und deren Folgezustände ausgelöst wird, ergeben sich für die überwiegende Zahl der Fälle keine hinreichenden Anhaltspunkte. Es muß offenbleiben, ob in Einzelfällen die chronische Hepatitis als zusätzlicher Realisationsfaktor wirksam werden kann oder als durch die Grundkrankheit begünstigte zufällige Virusinfektion auftritt.

Für die Deutung des Leberschadens bei Porphyria cutanea tarda bedarf es der Erörterung des *gestörten Eisenstoffwechsels.* Auf Beziehungen zwischen Porphyria cutanea tarda und Hämochromatose ist mehrfach hingewiesen worden (14, 15, 41, 43). Es sind bei beiden Krankheiten vorwiegend Männer (Alkoholiker) jenseits des 40. Lebensjahres betroffen. Bei beiden finden sich häufig Diabetes mellitus, Pigmentationsneigung, Leberzirrhose und relativ selten Ösophagusvarizen, außerdem Siderämie und Siderose.

Auch wir haben bei den Kranken häufig erhöhte Serumeisenwerte gefunden. Hämosiderin in der Leber ließ sich nach *Münch* (15) und *Ippen* (41) regelmäßig, nach den eigenen Untersuchungen häufig nachweisen. Außerdem sind in der letzten Zeit analog den Erfahrungen bei Hämochromatose mit Aderlässen eindrucksvolle therapeutische Erfolge mitgeteilt worden (41, 43). *Ippen* (41) berichtete nach Blutentzug über ein Absinken der Porphyrine im Harn bis in den Normalbereich und deutet den Befund als Ausdruck einer Verwertung der in der

Leber vermehrt anfallenden Porphyrine bei der Blutneubildung.

Die feingewebliche Verteilung des Eisens in der Leber läßt ähnliche Befunde wie bei Hämochromatose (21) erkennen. Eisen findet sich in der Porphyrikerleber nicht wie nach Hämolyse, Bluttransfusionen oder übermäßiger Eisentherapie bevorzugt im Retikulum, sondern vor allem im Protoplasma der Leberzellen. Über die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Eisenablagerung in der Leberzelle sind wir inzwischen durch elektronenoptische Untersuchungen bei der Hämochromatose näher unterrichtet.

Vermutlich gelangt das Eisen, gebunden an Siderophilin (Fe-Globulinkomplex), bis an die Zellmembran, passiert diese eiweißfrei und wird im Zellinnern an einen spezifischen Eiweißkörper (Apoferritin) gebunden (60).

Ferritinmoleküle finden sich bereits in der normalen Leberzelle und können auf Grund ihrer charakteristischen Struktur elektronenoptisch nachgewiesen werden. In der Leber Hämochromatosekranker haben sich darüber hinaus verschieden gestaltete eisenhaltige Zytoplasmaeinschlüsse erkennen lassen (55, 60). Nebeneinander bestehen einzelne Ferritinmoleküle, 0,4—1 μ große rundliche bis ovale sog. Siderome und unregelmäßig begrenzte größere Hämosiderinaggregate (60). Die Siderome zeigen eine Ferritinstruktur in kristallgitterartigen Anordnungen. Das Nebeneinanderbestehen der verschiedenen eisenhaltigen Zytoplasmaeinschlüsse erklären *Rüttner, Vogel und Rondez* (60) als Ausdruck einer von der Eisenkonzentration abhängigen kontinuierlichen Entwicklungsreihe, die sich vom Eisendepot in den Glissonschen Feldern unterscheiden läßt.

Elektronenoptische Untersuchungen der Porphyrikerleber liegen unseres Wissens noch nicht vor. Die zahlreichen Gemeinsamkeiten zwischen Hämochromatose und Porphyrie lassen aber ähnliche Verhältnisse erwarten, zumal lichtmikroskopisch auch feine und größere Eisengranula in den Leber-

zellen bestehen. Es ist bisher unklar, ob bei der Porphyria cutanea tarda eine vermehrte Eisenresorption im oberen Dünndarm besteht, wie wir sie bei Kranken mit Hämochromatose kennen. Unabhängig davon läßt sich die Eisenablagerung in der Leber aber auch über den primären Stoffwechselschaden deuten.

Die stoffwechselaktiven Endprodukte der Porphyrinsynthese sind Fe^{++}-Hämine (Katalase, Peroxydasen, Zytochrome). Wir müssen damit rechnen, daß bei den Kranken die für den Eiseneinbau notwendigen eisenfreien Vorstufen der Porphyrinsynthese (Protoporphyrin IX) unzureichend gebildet werden und damit *Substratmangel für den Eiseneinbau* besteht. Gestützt wird diese Annahme durch die Untersuchungen von *Schmid, Schwartz u. Watson* (62), die eine verminderte Kataläseaktivität in der Porphyrikerleber nachweisen konnten. Das frei verfügbare Eisen reichert sich in den Zellen allmählich an.

Die *Anreicherung von Eisen im Leberparenchym* ist, wie wir von der Hämochromatose her wissen, nicht gleichgültig. Während bei Eisenspeicherung im Bindegewebe auch große Eisenmengen reaktionslos bleiben können (16, 25) und nur selten über reaktive Fibrosebildung berichtet wird, ist über die Entwicklung einer fortschreitenden Fibrose und Zirrhose als Folge der Eisendepots in den Leberzellen bei Hämochromatose immer wieder berichtet worden (22, 32, 51, 61). Die bei Porphyrikern nicht seltenen Befunde von Fibrose und Eisenablagerungen ohne sonstige strukturelle Leberveränderungen finden so eine Erklärungsmöglichkeit.

Für die bei der Porphyria cutanea tarda entstehende *Leberverfettung* lassen sich zwei Wege diskutieren, einmal die metabolische Hypoxie und zum anderen der chron. Alkoholabusus der Kranken. Der Übergang der Leberverfettung in Fettleber und Zirrhose ist geläufig.

Nach den dargelegten Befunden läßt sich zusammengefaßt die Entwicklung des Leberschadens bei Porphyria cutanea tarda wie folgt charakterisieren (Abb. 4).

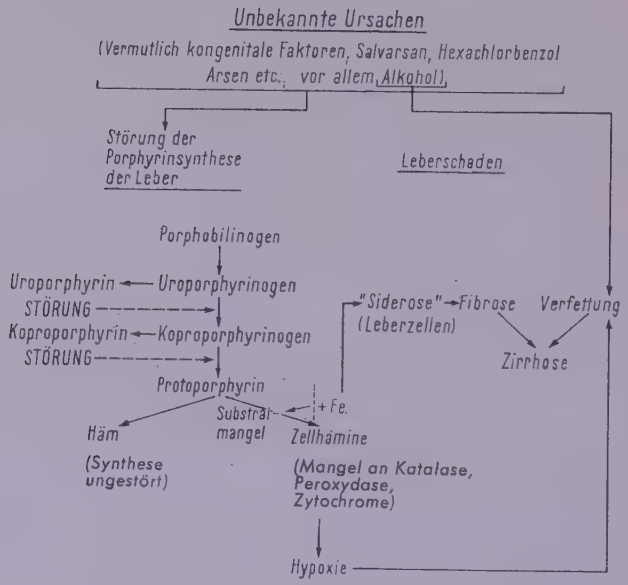

Abb. 4: Pathogenetische Deutung des Leberschadens bei Porphyria cutanea tarda.

Infolge vermutlich kongenitaler Faktoren und zusätzlicher exogener Schädlichkeiten kommt es zu einer Störung der Porphyrinbildung mit Verminderung der eisenfreien Häminvorstufen und damit zu Substratmangel für das Gewebseisen. Dieses reichert sich allmählich in den Leberzellen an und stimuliert die Fibroseentwicklung mit langsamem Übergang in Zirrhose. Außerdem kann die aus dem Häminmangel resultierende Hypoxie als Ursache der Leberverfettung diskutiert werden, ebenso der chronische Alkoholabusus.

Legt man die vorstehend entwickelten Überlegungen zugrunde, so werden die häufigen und verschiedenartigen Leberbefunde wie Siderose, Fi-

brose, Zirrhose und Leberverfettung verständlich, aber auch über den Entzug des „zytotoxischen" Eisens die therapeutischen Erfolge der Aderlaßbehandlung.

Schrifttum: 1. Aldrich, R. A., Hawkinson, V., Grinstein, M. u. Watson, C. J.: Blood, 6 (1951), S. 685. — 2. Altmann, K. J., Salomon, K. u. Richmond, J. E.: J. Biol. Chem., 196 (1952), S. 463. — 3. Bansi, H. W. u. Schwarting: Klin. Gegenwart, 6 (1958), S. 209. — 4. Van den Bergh, H., Grotepass, W. u. Revers, F. E.: Klin. Wschr., 11 (1932), S. 1534. — 5. Beerman, H. u. Pastras, T.: Amer. J. med. Sci., 235 (1958), S. 471. — 6. Bermann, J. u. Bielycki, T.: Dermatologica, 113 (1956), S. 78. — 7. Bogorad, L.: J. Biol. Chem., 233 (1958), S. 516. — 8. Bogorad, L. u. Granick, S.: J. Biol. Chem., 202 (1953), S. 793. — 9. Bolgert, M., Canivet, J. u. Le Sourd, M.: Sem. Hôp. Paris, 29 (1953), S. 1588. — 10. Brunsting, L. A.: Arch. of Derm. Syph., 70 (1954), S. 551. — 11. Brunsting, L. A. u. Mason, H. L.: J. Amer. med. Ass., 146 (1951), S. 1207. — 12. Brugsch, J. T.: Z. ges. exp. Med., 95 (1935), S. 471. — 13. Brugsch, J.: Porphyrine, Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig 1952/1959. — 14. Brugsch, J.: Z. ges. exp. Med., 104 (1938), S. 210. — 15. Brugsch, J., Brandt, H. H. u. Münch, O.: Acta hepato-splenol., 7 (1960), S. 333. — 16. Cappel, D. F.: J. Path. Bact., 33 (1930), S. 175. — 17. Carrié, C.: Arch. Derm. Syph., 163 (1931), S. 523. — 18. Carrié, C.: Die Porphyrine, Thieme-Verlag, Leipzig 1936. — 19. Creutzfeld: Verh. Dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. Hamburg 1961. — 20. De Graciansky, P., Boulle, S. u. Boulle, M.: Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 62 (1955), S. 489. — 21. Dubin, I. M.: Amer. J. clin. Pathol., 25 (1955), S. 514. — 22. Finch, C. A., Hegstedt, M., Kinney, T. D., Thomas, E., Rath, D., Haskins, D., Finch, S. u. Fluharty, R. G.: Blood, 5 (1950), S. 983. — 23. Franke, K. u. Fikentscher, R.: Münch. med. Wschr., 82 (1935), S. 171. — 24. Gelman, I.: Münch. med. Wschr., 76 (1929), 13, S. 532. — 25. Gillmann, J. u. Gillmann, T.: Perspectives in Human Malnutrition, N. Y. Grune u. Stratton 1951. — 26. Gottron, H.: Derm. Wschr., 101 (1935), S. 1305. — 27. Gottron, H. u. Schönfeld: Dermatologie u. Venerologie, Bd. III, Teil I. (1959). — 28. Gräf, W., Kimbel, K. H. u. Henning, N.: Z. klin. Med., 154 (1956), S. 187. — 29. Granick, S. u. Mauzerhall, D.: J. Biol. Chem., 232 (1958), S. 1119. — 30. Gray, C. H. u. Neuberger, A.: Biochem. J., 47 (1950), S. 81. — 31. Günther, H.: Hämatoporphyrie, Springer-Verlag, Berlin 1925/II. — 32. Hall, E. M. u. Butt, E. M.: Arch. Path., 6 (1928), S. 1. — 33. Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 1761. — 34. Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 1915. — 35. Henning, N.: Klin. Laboratoriumsdiagnostik, Urban-Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin 1959. — 36. Ippen, H.: Arch. klin. exp. Derm., 208 (1959), S. 223. — 37. Ippen, H.: Arch. klin. exp. Derm., 209 (1959), S. 466. — 38. Ippen, H.: Arch. klin. exp. Derm., 210 (1960), S. 252. — 39. Ippen, H.: Arch. klin. exp. Derm., 210 (1960), S. 496. — 40. Ippen, H.: Arch. klin. exp. Derm., 212 (1961), S. 467. — 41. Ippen, H.: Dtsch. med. Wschr., 86 (1961), S. 127. — 42. Ippen, H.: Fortschr. Med., 20 (1959), S. 555. — 43. Ippen, H.: Klin. Wschr. 38 (1960), S. 89. — 44. Kehl, R.: Z. klin. Med., 155 (1958), S. 1. — 45. Kuske, H.: Dermatologica, 92 (1946), S. 149. — 46. Lageder, K.: Arch. Verdau.-Kr., 56 (1934), S. 237. — 47. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie, Gruyter-Verlag, Berlin 1955. — 48. Leonhardi, G. u. Baier, M.: Arch. klin. exp. Derm., 207 (1958), S. 554. — 49. Lockwood, W. H. u. Rimington, C.: Biochem. J., 67 (1957), S. 8. — 50. Mauzerhall, D.

u. Granick, S.: J. Biol. Chem., 232 (1958), S. 1141. — 51. Muirhead, E. E., Crass, G., Jones, F. u. Hill, I. M.: Arch. int. Med., 83 (1949), S. 477. — 52. Neuberger, A. u. Scott, J. J.: Nature and health, London, 172 (1953), S. 1093. — 53. Paul, K. G., Engström, A. u. Engfeld, B.: J. clin. Path., 6 (1935), S. 135. — 54. Popper, H. u. Schaffner, F.: Die Leber, Thieme-Verlag, Stuttgart 1961. — 55. Richter, G. W.: J. exp. Med., 106 (1957), S. 203. — 56. Richter, G. W.: J. exp. Med., 109 (1959), S. 197. — 57. Rimington, C.: Acta med. scand., 143 (1952), S. 177. — 58. Rimington, C.: Brit. Med. J. (1956), S. 189. — 59. Rook, A. u. Champion, R. H.: Brit. Med. J. (1960), S. 960. — 60. Rüttner, I. R., Vogel, A. u. Rondez, R.: Schweiz. med. Wschr., 92 (1962), S. 452. — 61. Schmid, M. B.: Ergebn. allg. Path. path. Anat., 35 (1940), S. 105. — 62. Schmid, R., Schwartz, S. u. Watson, C. J.: Acta hämat., 10 (1953), S. 150. — 63. Schmid, R., Schwartz, S. u. Watson, C. J.: Arch. int. Med., 93 (1954), S. 176. — 64. Schreus, H. Th.: Klin. Wschr., 13 (1934), S. 121. — 65. Schreus, H. Th. u. Carrié, C.: Klin. Wschr., 1 (1933), S. 745. — 66. Schuppli, R.: Dermatologica, 116 (1958), S. 289. — 67. Scodorgy, L. u. Sumegi, S.: Dermatologica, 90 (1944), S. 224. — 68. Shemin, D.: Erg. Physiol., 49 (1957), S. 299. — 69. Shemin, D. u. Rittenberg, D.: J. Biol. Chem., 159 (1945), S. 567. — 70. Shemin, D. u. Rittenberg, D.: J. Biol. Chem., 166 (1946), S. 621. — 71. Shemin, D. u. Russel, C. S.: J. Amer. Chem. Soc., 75 (1953), S. 4873. — 72. Shemin, D. u. Wittenberg, J.: J. Biol. Chem., 192 (1951), S. 315. — 73. Stich, W.: Klin. Wschr., 13 (1959), S. 681. — 74. Stich, W. u. Götz, H.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 129. — 75. v. Tappeiner, S. u. Tirschek, W.: Arch. Derm. Syph., 196 (1953), S. 65. — 76. Thiel, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 81 (1933). — 77. Tropp, C. u Siegler, K.: Dtsch. Arch. klin. Med., 180 (1938), S. 402. — 78. Urbach, E.: Klin. Wschr., 17 (1938), S. 304. — 79. Vanotti, A.: Handbuch der Inn. Med., Bd. 7. Teil II, Springer-Verlag 1955. — 80. Vanotti, A.: Erg. inn. Med., 49 (1935), S. 337. — 81. Ventura, S.: Minerva Med. (Torino), 50 (1959), S. 2381. — 82. Vigliani, E., Minerva Med. 2, A. 24 (1933). — 83. Vilanova, X. u. Pinol, A.: Chronische Porphyrie des Erwachsenen, Barcelona 1957. — 84. Waldenström, J.: Acta med. scand., Suppl. 82 (1937). — 85. Waldenström, J.: Amer. J. Med., 22 (1957), S. 758. — 86. Watson, C. J., Schwartz, S. u. Hawkins, V.: J. Biol. Chem., 157 (1945), S. 345. — 87. Wüst, H.: Verh. Dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkrh. Hamburg 1961. — 88. Wüst, H., Ewe, W., Elster, K. u. Schön, H.: Forum Gastro-Enterologicum (in Vorbereitung).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. *H. Wüst*, cand. med. *W. Arnold* u. Prof. Dr. med. *N. Henning*, Med. Univ.-Klinik, 852 Erlangen, Krankenhausstr. 12.

DK 616.5 - 02 : 616.633.979.733 : 616.36

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, sowie Nachdruck und fotomechanische Wiedergabe vorbehalten.

L e b e n s l a u f

Am 29. Mai 1939 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Erich Arnold und seiner Ehefrau, der Ärztin Hildegard Arnold geb. Noack, in Benneckenstein/Harz geboren. Von 1945 bis 1953 besuchte ich in meiner Heimatstadt die Grundschule. Anschließend besuchte ich in Nordhausen am Harz die Humboldt-Oberschule und bestand dort 1957 die Reifeprüfung. Von den Behörden der sowjetischen Besatzungszone wurde mir die Zulassung zum Studium an einer mitteldeutschen Hochschule verweigert. Deshalb verließ ich am 1. August 1957 die Sowjetzone. Nach einem halbjährigen Kurs legte ich an der Christophorus-Schule Oberurff im März 1958 die Ergänzungsprüfung zum mitteldeutschen Abitur ab. Im Sommersemester 1958 begann ich an der Universität Marburg mit dem Medizinstudium. Zum Wintersemester 1959 kam ich nach Erlangen und bestand hier im Mai 1961 die ärztliche Vorprüfung. Ich setzte das Studium in Erlangen fort und bestand am 18. September 1964 die ärztliche Prüfung.